



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 18 778 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/565

②1 Aktenzeichen: 196 18 778.8
②2 Anmeldetag: 10. 5. 96
④3 Offenlegungstag: 23. 1. 97

DE 196 18 778 A 1

③0 Innere Priorität: ③2 ③3 ③1
12.05.95 DE 195174380

⑦1 Anmelder:
Schulz, Stefan, Dr., 39114 Magdeburg, DE; Falana,
André, Dr.med., 38836 Anderbeck, DE

⑦4 Vertreter:
GRAMM, LINS & PARTNER, 38122 Braunschweig

⑦2 Erfinder:
gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Verwendung von Dehydroepiandrosteron und Derivaten hiervon

⑤7 Die auf den Keratinozyten abzielende topische Behandlung von mit Psoriasis befallenen Hautpartien ist mit Dehydroepiandrosteron (DHEA) und verschiedenen Derivaten des Steroids erfolgreich. Hierunter sind DHEA-Sulfatide und Phosphatide, sowie die 18-Halo-, -Hydroxy-, -Alkyl-, -Alkoxy-, -Alkenyl- und -Alkynylverbindungen, wobei die 3-Position verschiedene Substituenten tragen kann. Besonders geeignet ist 18- α -Fluoro-5-androsten-17-on.

DE 196 18 778 A 1

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Dehydroepiandrosteron (DHEA) und bestimmter DHEA-Derivate zur topischen Behandlung von mit Psoriasis befallenen Hautpartien.

Die Psoriasis gehört in vielen Ländern zu den häufigsten Hautkrankheiten. In den westlichen Industrieländern sind teilweise 1–2% der Bevölkerung in verschiedenem Ausmaß von dieser Krankheit betroffen.

Die Psoriasis ist eine entzündliche Hautkrankheit, die durch eine signifikante Hyperproliferation der Keratinozyten, Erweiterung der Blutgefäße, Fibroblastenaktivierung, Leukozyteninfiltration sowie Veränderungen der Zytokinproduktion und des Eicosanoidstoffwechsels charakterisiert ist (Kapp, A., Hautarzt, Vol. 44, 201, 1993). Die gesteigerte Epidermopoese (der Zellzyklus ist von 311 Stunden auf 36 Stunden verkürzt) führt zu sichtbaren Hauterscheinungen wie Verdickung, Rötung und Schuppung der oberen Schichten der Epidermis. Die Psoriasis kann sowohl extern durch den sogenannten isomorphen Reizeffekt (Köbner-Phänomen) als auch endogen durch Infektionskrankheiten (Streptokokken), Medikamente, Alkohol und Streß provoziert werden (Braun-Falco, O. et al., *Dermatology*, Springer-Verlag 1991).

Die Psoriasis weist folgende histopathologische Merkmale auf: herdförmige oder diffuse Parakeratose, Fehlen des Stratum granulosum unter den Parakeratose-Arealen, Munroschen Mikroabszessen im Stratum corneum, Infiltration der coriales Papillen durch Leukozyten. Reteleisten sind verlängert und birnenförmig bzw. kolbig aufgetrieben (psoriatische Akanthose). Weitere Merkmale sind vermehrte Mitosen, Papillarödem sowie Erweiterung der Kapillaren (Naseman, T., et al., *Histopathologie der Hautkrankheiten*. Springer-Verlag, 1982).

Über die Ursachen sowie Triggermechanismen der Psoriasis ist bisher wenig bekannt (Meffert, H., *Dt. Dermatol.* Vol. 39, 48, 1991). An der Auslösung der aktiven Psoriasis ist mehr als nur ein Mechanismus beteiligt. Dazu gehören eine genetische Prädisposition (Elder, J. T. et al., *The Genetics of Psoriasis*, *Arch. Dermatol.* Vol. 130, 216–224, 1994) sowie Umweltfaktoren, die spezifische Alterationen des Immunsystems insbesondere Veränderungen der Expression von IL-6, IL-8, TGF-alpha und TGF-beta verursachen (Kapp, A., *Hautarzt* Vol. 44, 201, 1993). Weiterhin existieren Befunde, die für eine Beteiligung von Adhäsionsrezeptoren an der Pathogenese der Psoriasis sprechen (Boer, de O. J. et al., *Arch. Dermatol. Res.* Vol. 286, 304, 1994). Weiterhin finden sich erhöhte Spiegel von Arachidonsäure und Eicosanoiden in der psoriatischen Haut (Andersen, S. et al., *Inflammation* Vol. 18, 1, 1994).

Die häufigste Form der Psoriasis ist mit über 90% die Psoriasis vulgaris. Darüber hinaus gibt es relative seltene Sonderformen wie die Psoriasis inversa, Psoriasis pustulosa und die Psoriasis arthropathica. Bei der Psoriasis arthropathica findet man neben den psoriatischen Hautveränderungen auch Gelenkveränderungen, die einer gesonderten Behandlung entsprechend der rheumatischer Gelenkveränderungen bedarf.

Bisher bekannte Therapien zeigen meist keine dauerhafte Wirkung. Die Betroffenen haben oft jahrelang unter der Krankheit zu leiden, zu einer wirklichen Ausheilung kommt es selten.

Es besteht daher seit langem ein dringendes Bedürfnis nach einer wirksamen Psoriasis-Therapie.

Das der Erfindung zugrundeliegende Problem besteht daher darin eine wirksame Behandlung der Psoriasis zu finden.

Dieses Problem wird durch die erfindungsgemäße Verwendung einer Substanz oder einer Kombination von Substanzen der Formel I zur topischen Behandlung von mit Psoriasis befallenen Hautpartien gelöst.

Dehydroepiandrosteron (DHEA) ist ein natürlich vorkommendes Steroidhormon, welches in der Nebennierenrinde gebildet wird. Die Serumspiegel von DHEA und DHEA-Sulfat unterliegen einer alters abhängigen Abnahme mit höchsten Spiegeln zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr und anschließender Erniedrigung bis unter 10% des Maximalwertes um das 60. Lebensjahr. Epidemiologische Studien haben gezeigt, daß niedrige DHEA-Serumspiegel mit der Entstehung von Brust-, Blasen- und Magenkrebs korrelieren. Weiterhin besitzen DHEA und DHEA-Derivate antitumorale Aktivität in Tiermodellen der experimentellen Karzinogenese (Schwartz, A. G. et al., *Adv. Cancer Res.*, Vol. 51, 391, 1988).

Der molekulare Mechanismus dieser bekannten antitumoralen Wirkung beruht auf der Hemmung der posttranslationalen Isoprenylierung zellulärer Proteine. DHEA blockiert zum einen die Bereitstellung der für Isoprenylierungsreaktionen notwendigen Metabolite, Farnesylpyrophosphat und Geranylpyrophosphat (Schulz, S. et al. *Cancer Res.* Vol. 51, 6563, 1991), zum anderen besitzen DHEA und dessen Derivate direkte hemmende Aktivität auf die Proteinarnesyltransferase (Schulz, S. et al., *Carcinogenesis* Vol. 15, 2649, 1994). Zur Gruppe isoprenylierter Proteine gehören unter anderem kleine GTP-bindende Proteine, welche an solchen Prozessen wie der Übertragung von Wachstumsfaktor – z. B. Epidermal Growth Factor-vermittelter Signale, dem intrazellulären Proteintransport und Sekretion und dem Aufbau des Zytoskeletts beteiligt sind. Weitere isoprenylierte Proteine sind die nukleären Lamine A und B, die für den Aufbau der nukleären Membran notwendig sind. Die posttranslationale Isoprenylierung dieser Proteine führt zur Erhöhung ihrer Hydrophobizität und ermöglicht die Verankerung in zellulären Membranen. DHEA und dessen Derivate verhindern, daß diese Proteine ihre korrekte intrazelluläre Lokalisation erreichen und blockieren dadurch ihre biologische Aktivität. Exposition von Tumorzellkulturen mit DHEA führt zu einer dramatischen Hemmung des Zellwachstums und Arrest der Zellen in der G1-Phase des Zellzyklus (Schulz, S. et al. *Cancer Res.* Vol. 52, 1372, 1992).

Auch gegen andere Krankheiten war Dehydroepiandrosteron bereits eingesetzt worden. In WO 94/08589 wird die Behandlung einer rheumatischen Erkrankung, nämlich des Lupus erythematoses disseminatus, mit DHEA und dessen Sulfatestern gelehrt.

Die US-4,628,052 A offenbart die Verwendung von DHEA und DHEA-Derivaten bei Rheumatoidarthritis, Osteoarthritis und Arthriden in Verbindung mit Psoriasis, Lupus sowie unspezifischen Gelenksbeschwerden. Dabei wird auf die Therapie der arthritischen Gelenkveränderungen und damit verbundener Gelenkschmerzen durch orale oder topische Applikation der genannten Substanzen abgezielt.

In CA 94 : 77274 wird über die Kinetik der perkutanen Steroidabsorption referiert.

Aus der OS 21 47 309 (angemeldet am 17.09.1971) ist der Versuch einer systemischen Behandlung der Psoriasis mit DHEA-Estern bekannt. Dieser Ansatz beruhte auf Hinweisen aus dem älteren Schrifttum für einen

möglichen Zusammenhang zwischen niedrigen DHEA-Serumspiegeln und Psoriasis, der zu der Erkenntnis führte, daß der Psoriasis ein systemischer DHEA-Mangel zugrunde liegt (Holzmann, H. et al., Z. Hautkr. Vol. 45, 579, 1970). Trotz dieser Erkenntnis gelang es durch eine systemische Wiederauffüllung des DHEA-Defizites mittels oraler Gabe von DHEA-Sulfat nicht, die Symptomatik der Psoriasis zu beheben (Holzmann, H. et al., Ärztl. Forsch. Vol. 25, 345–353, 1971). Versuche der systemischen Substitution mittels intramuskulärer Gabe von DHEA-Oenanthat führten ebenfalls zu uneinheitlichen und insgesamt unbefriedigenden Ergebnissen. Eine Korrelation zwischen der Veränderung der DHEA-Serumspiegel und Veränderungen der Symptomatik ließ sich nicht nachweisen (Holzmann, H. et al., Z. Hautkr. Vol. 47, 99, 1972; Holzmann, H. et al., Arch. Derm. Forsch. Vol. 247, 23–28, 1973). Auch in einer späteren Veröffentlichung konnte klar gezeigt werden, das nach oraler Gabe von DHEA-Sulfat über 4 Wochen der DHEA-Gehalt im Plasma von Psoriatikern nicht oder nur unwesentlich zugenommen hatte, die systemische Wiederauffüllung somit fehlgeschlug (Holzmann, H. et al., Der Hautarzt, Vol. 31, 71–75, 1980).

Ausgehend vom Stand der Technik war eine Lösung des Problems mit DHEA oder DHEA-Derivaten angesichts der langen erfolglosen Bemühungen auf diesem Gebiet nicht zu erwarten. Überraschenderweise wurde jedoch gefunden, daß die erfindungsgemäße Verwendung einer Substanz der Formel I nach Anspruch 1 bei der topischen, auf den Keratinozyten abzielenden Behandlung von mit Psoriasis befallenen Hautpartien ausgezeichnete Behandlungsergebnisse erbringt.

Die Substanzen der Formel I werden durch bekannte Verfahren oder durch auf diese Verfahren aufbauende Varianten hergestellt. Beispiele hierfür sind aus US-4 956 355, UK 2 240 472, EP-429 187 und WO-91/04030 zu entnehmen.

Die antipsoriatische Aktivität dieser Substanzen beruht auf der Hemmung der Proteinisoprenylierung bei direkter Exposition von Keratinozyten mit zytostatischen Konzentrationen. Die erfindungsgemäßen Substanzen hemmen das Zellwachstum und verursachen einen Arrest des Zellzyklus in der G1-Phase in Primärkulturen von Keratinozyten. Weiterhin wird die Produktion von IL-6 vermindert.

Die antipsoriatische Aktivität tritt nur bei direkter Exposition, also bei topischer Applikation, der befallenen Hautareale zutage.

Die aktiven Substanzen werden in einer gebräuchlichen Art und Weise topisch und in solchen Dosierungen verwendet, die die Symptome in akzeptabler Weise beseitigen. Die Behandlung kann nach Beseitigung der Symptome fortgesetzt werden, um ein Wiederauftreten von Krankheitszeichen zu verhindern. Die zu verwendende Dosis hängt dabei vom Zustand des Patienten, der Antwort auf die Behandlung, vom Weg der Administration und davon ab, ob DHEA und/oder dessen Derivate allein oder in Kombination mit anderen Therapien verabfolgt wird.

Als DHEA-Derivate eignen sich besonders die in Ansprüchen 1 und 2 genannten und besonders vorzugsweise solche, bei denen R¹ ein Fluor, Chlor oder Brom und R² ein Wasserstoff ist. Insbesondere 16- α -Fluoro-5-androsten-17-on eignet sich zur Behandlung.

DHEA-Sulfate wie in Anspruch 2 genannt sind u. a. beschrieben in Oertel, G. W. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 336, 236–247 (1964); Oertel, G. W. Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 343, 276–281 (1966)*.

Mit "niederen Alkylrest" sind Alkylgruppen von 1 bis 8 Kohlenstoffatomen gemeint. Beispiele von niederen Alkylgruppen umfassen Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, sek- und tert-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, 2-Methylcyclopropyl-, sowie Cyclopropylmethylreste und dergleichen.

Mit "niederen Alkoxyrest" sind Alkoxygruppen von 1 bis 8 Kohlenstoffatomen mit gerader, verzweigter oder cyclischer Konfiguration gemeint. Beispiele von niederen Alkoxygruppen umfassen Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Cyclopropyloxy-, Cyclohexyloxyreste und dergleichen.

Mit "niederen Alkenylrest" sind Alkenylgruppen von 2 bis 8 Kohlenstoffatomen gemeint. Beispiele von niederen Alkenylgruppen umfassen Vinyl-, Allyl-, Isopropenyl-, Pentenyl-, Hexenyl-, Heptenyl-, Octenyl-, Cyclopropenyl-, Cyclobutenyl-, Cyclopentenyl-, Cyclohexenyl-, 1-Propenyl, 2-Butenyl, 2-Methyl-2-butenyl und dergleichen. Mit "niederen Alkinyrest" sind in ganz entsprechender Weise den vorstehenden Gruppen entsprechende Alkingruppen gemeint.

DHEA oder DHEA-Derivate werden bevorzugt in einer täglichen Gesamtmenge von 1 bis 3600 mg/kg Körpergewicht, bevorzugter in Mengen von 5 bis 1800 mg/kg und am bevorzugtesten von 20 bis 100 mg/kg, verwendet. DHEA oder dessen Derivate können einmal oder mehrmals pro Tag verabreicht werden.

Zur Unterstützung der Behandlung kann vorteilhafterweise zu der oder den Substanz(en) der Formel I ein Therapeutikum aus der Gruppe Keratolytika, insbesondere Salicylsäure, topische Glucokortikoide, Teer, Dithranol, Calcipotriol, Cyclosporin A zugesetzt sein. UV-Licht kann als die Behandlung begleitendes Therapeutikum verwendet werden.

Weiterhin kann ein pharmazeutisch akzeptabler Carrier dem DHEA oder dessen Derivaten und/oder der Therapeutikum-Klasse zugesetzt werden. Der Carrier muß pharmazeutisch akzeptabel im Sinne von kompatibel mit den anderen Ingredientien und verträglich für den Empfänger sein.

Die topischen Formulierungen bestehen aus den aktiven Substanzen, welche bevorzugt gelöst oder suspendiert in ein oder mehreren Fluiden, z. B. Mineralöl, Petroleum, polyhydroxylierte "Alkohole" oder einer anderen Basis, vorliegen. Zu diesen pharmazeutischen Zusammensetzungen gehören Lösungen, Salben, Pasten, Gele, Lotionen, Shampoos oder Aerosole, die speziell für die topische Anwendung auf der Haut adaptiert wurden. Andere Möglichkeiten für die topische Applikation sind dem Galeniker bekannt. Die topischen Zusammensetzungen beinhalten zwischen 0,1 bis 15%, bevorzugt 0,1 bis 10% und am bevorzugtesten 0,1 bis 5%, des Wirkstoffes.

Die Substanzen der Formel (I) können an sich oder in Form von pharmazeutisch akzeptablen Salzen verabreicht werden. Derartige pharmazeutisch akzeptable Salze können mit folgenden Säuren zubereitet werden: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Maleinsäure, Essigsäure, Salicylsäure, para-Toluolsulfonsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure und Benzolsulfonsäure. Weitere pharmazeutisch akzeptable Salze können als bzw. Erdalkalimetallsalze der Substanz der Formel I zubereitet werden.

Die pharmazeutischen Formulierungen sind sowohl für veterinär- als auch für humanmedizinische Anwen-

dungen geeignet.

Die nachfolgenden, in den Figuren und Tabellen dargestellten Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung. Es zeigen:

Fig. 1 die dosisabhängige Hemmung des Zellwachstums durch DHEA,

Fig. 2 die Hemmung der IL-6-Produktion in Keratinozyten durch DHEA,

Fig. 3a ein Fluorogramm zur Inkorporation ^3H -markierter Mevalonsäure in Proteine von mit DHEA behandelten HT29-Zellen,

Fig. 3b die Ergebnisse aus Fig. 3a quantifiziert als Säulendiagramm.

Beispiel 1 beschreibt die Durchführung und die Ergebnisse der in vitro-Experimente.

Beispiel 2 zeigt mögliche Formulierungen und ihre Zusammensetzungen.

Beispiel 1

Vorbereitung des experimentellen Modells

Menschliche epidermale Keratinozyten wurden aus Operationspräparaten nach Vorhautresektion bei männlichen Personen im Alter zwischen 5 und 12 Jahren gewonnen. Um die Epidermis von der Dermis zu trennen, wurde Dispase II (Boehringer, Mannheim) verwendet. Nach Abziehen und Zerkleinern wurde das epidermale Gewebe mit Trypsin/EDTA (Gibco) verdaut. Die Trypsinisierung wurde mit Ultrosor G (Gibco) gestoppt. Danach wurden die Keratinozyten mittels Percoll-Dichtegradientenzentrifugation isoliert und gewaschen. Die Keratinozyten wurden dann in einer Dichte von 4.000 bis 8.000 Zellen/cm² eingesät und unter serumfreien Bedingungen in definiertem KGM (Keratinozyten-Wachstumsmedium von Clonetics), welches mit 0,15 mM Ca⁺⁺, 0,1 ng/ml hEGF, 5,0 µg/ml Insulin und 0,5 µg/ml Hydrocortison supplementiert war, kultiviert. Dehydroepiandrosteron (Sigma) wurde in Dimethylsulfid gelöst und als 20 mM Stammlösung bei -20°C aufbewahrt.

Analyse der Dehydroepiandrosteron-induzierten Wachstumshemmung

Die Keratinozyten wurden wie oben trypsinisiert und in 6-Well Platten eingesät. Nach 24 Stunden wurde das Medium entfernt und frisches Medium, welches entweder 0; 6,25; 12,5; 25; 50; 100 oder 200 µM Dehydroepiandrosteron enthielt, dazugegeben. Nach drei Tagen wurde die Behandlung in gleicher Weise wiederholt. Nach weiteren drei Tagen wurde das Medium entfernt und die Zellen mit Methylblau gefärbt. Danach wurde die Anzahl der Kolonien mit einem Durchmesser von mehr als 0,1 mm mit einem automatischen Koloniezähler (Artek 880) bestimmt. Wie Abb. 1 zeigt, verursachte die sechstägige Behandlung mit Dehydroepiandrosteron eine dosisabhängige Hemmung des Zellwachstums, insbesondere bei Konzentrationen von mehr als 50 µM (ca. das Zehnfache des normalen Serumspiegels von DHEA und DHEA-Sulfat zusammen). Die einzelnen Punkte in Fig. 1 stellen Mittelwerte von je drei parallel behandelten Wells dar. Die dazugehörigen Balken entsprechen den dazugehörigen SEM. Das Zellwachstum ist in Prozent bezüglich der Kontrolle dargestellt. Die Anzahl der Kolonien in den Kontrollwells betrug 155 ± 13 .

Analyse der Interleukin-6-Produktion

Die Keratinozyten wurden wie oben dargestellt trypsinisiert und in 24-Well Platten eingesät. Nach 24 Stunden wurde das Medium entfernt und frisches Medium, welches entweder 0; 25 oder 200 µM Dehydroepiandrosteron enthielt, dazugegeben. Nach drei Tagen wurden 100 µl Medium von vier parallel behandelten Wells entnommen, gepoolt und die Konzentration an IL-6 mittels eines kommerziell erhältlichen IL-6 ELISA (R&D Systems) bestimmt. In Fig. 2 ist die Hemmung der IL-6 Produktion in Keratinozyten durch DHEA dargestellt. In Kontrollzellen wurden 4,7 µg/ml IL-6 produziert. Während die IL-6-Ausschüttung nach 25 µM DHEA kaum verändert war, führte die Behandlung mit 200 µM DHEA zu einer dramatischen Hemmung der IL-6-Produktion bis auf 10% des Kontrollniveaus.

Beispiel 1 (Teil 3)

Das experimentelle Modell wurde wie in S. Schulz und J. W. Nyc. Cancer Res. 51, 6563-6567, 1991 vorbereitet. HT-29 humane Kolonadenokarzinomzellen wurden in einer Dichte von $2,5 \times 6$ pro 100 mm Schale eingesät. Nach 2 Tagen wurden die Zellen entweder nicht behandelt (Spur 1) oder mit 50 µM DHEA (Spur 2), 50 µM 16-α-Fluoro-5-androsten-17-on (8354, Spur 3), 50 µM DHEAS (Spur 4) für 24 h behandelt. Während der letzten 12 h der Behandlung wurden die Zellen mit 100 µCi/ml [^3H] Mevalonsäure markiert. Anschließend wurden die Zellen zweimal in PBS gewaschen, und in Detergenzpuffer (1% Triton X-100, 1% Natriumdeoxycholat, 0,1% SDS, 150 mM NaCl, 25 mM Tris-HCl pH 7,4, 1 µM Pepstatin, 1 mM PMSF, 2 µg/ml Aprotinin) lysiert. Nach einer Zentrifugation bei $100.000 \times g$ für 30 min bei 4°C wurden die Proteinkonzentrationen bestimmt, und gleiche Proteinmengen von jeder Probe (200 µg) wurden elektrophoretisch aufgetrennt (12% SDS-PAGE). Das resultierende Gel wurde in fluorographischem Verstärker getränkt und getrocknet. Danach wurde es für 2 bis 4 Wochen gegenüber Röntgenfilm exponiert.

Die Ergebnisse sind in Fig. 3a und 3b dargestellt und zeigen einen vermehrten Einbau von Radioaktivität in DHEA-behandelten Zellen im Vergleich zu unbehandelten Zellen. Dabei tritt eine Bande mit einem Molekulargewicht im Bereich von 21.000 bis 26.000 hervor. Bei diesen Proteinen handelt es sich um kleine GTP-bindende Proteine einschließlich des p21^{ras}. Interessanterweise erfolgte in 16-α-Fluoro-5-androsten-17-on-behandelten Zellen ein etwa 4-fach höherer Einbau von Radioaktivität als in DHEA-behandelten Zellen. In DHEAS-behandelten Zellen wurde wenig oder keine Radioaktivität eingebaut. Der erhöhte Einbau von [^3H] Mevalonsäure in Proteine in DHEA- und 16-α-Fluoro-5-androsten-17-on-behandelten Zellen ist Ausdruck der Substanzinduzierten Erniedrigung endogener Mevalonsäure-Pools, so daß die exogen applizierte radioaktiv-markierte Mevalonsäure Zugang zu den Isoprenylierungsstellen der Proteine finden konnte. Die Höhe des radioaktiven Signals reflektiert also das Vermögen den Substanzen, die endogene Mevalonsäuresynthese zu hemmen und damit die Proteinisoprenylierung zu blockieren.

Beispiel 2

Im folgenden sind mögliche topische Formulierungen dargestellt, die durch Mischen der folgenden Ingredien-

tien hergestellt werden können. Alle Angaben entsprechen Gewichtsprozent.

Tabelle 1

Lösungen

Dehydroepiandrosteron oder DHEA-Derivat	1,0
Aqu. purific.	99,0
Dehydroepiandrosteron oder DHEA-Derivat	1,0
Natr. bicarbon.	1,0
Aqu. destillat.	98,0

Tabelle 2

Pasten

Dehydroepiandrosteron oder DHEA-Derivat	1,0
Acid. salicyl.	2,0
Paraff. solid.	5,0
Past. zinc.	92,0
Dehydroepiandrosteron oder DHEA-Derivat	1,0
Acid. salicyl.	2,0
Amyl. Tritic.	20,0
Zinc. oxydat.	20,0
Paraff. solid.	12,5
Paraff. subliquid.	44,5

Tabelle 3

Salben

Dehydroepiandrosteron oder DHEA-Derivat	1,0
Liqu. carbon. deterg.	2,0
Ungt. alcohol. lanae	97,0
Dehydroepiandrosteron oder DHEA-Derivat	3,0
Hermal AW-Salbe	97,0

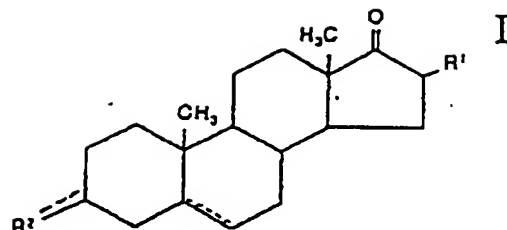
Tabelle 4

Creme

Dehydroepiandrosteron oder DHEA-Derivat	1,0
Natr. cetylstearylsulfur.	2,0
Cerae alb.	5,0
Glycerol	7,0
Alcohol. cetylstearyl.	10,0
Paraff. liquid.	16,0
Acid. sorbinic.	0,2
Aqu. purificat.	58,8

Patentansprüche

1. Verwendung einer Substanz oder einer Kombination von Substanzen der Formel I



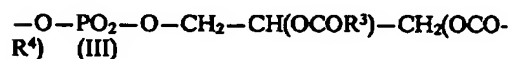
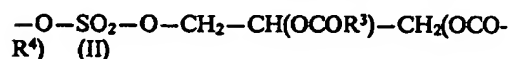
in geeigneter pharmazeutischer Zubereitung zur topischen Behandlung von psoriasis-befallenen Hautpartien, wobei

— R¹ ein Wasserstoff, ein Halogen, eine Hydroxygruppe, ein niederer Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyl- oder Alkynylrest ist und

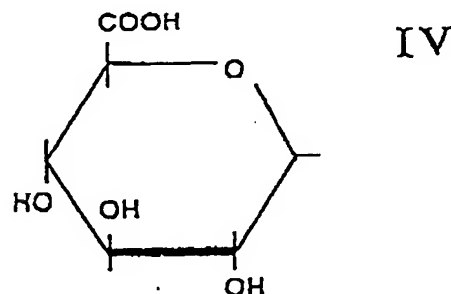
— R² ein Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, eine Ketogruppe, ein niederer Alkyl-, Alkoxy-, Alkenyl- oder Alkynylrest, eine SO₃M-Gruppe, bei der N Wasserstoff, Natrium, ein Alkali- oder Erdalkalimetall ist, eine Sulfatidgruppe oder eine Phosphatidgruppe ist;

wobei die gestrichelte Linie in 3-Stellung eine mögliche Doppelbindung zum Rest R² angibt und die gestrichelte Linie zwischen Positionen 5 und 6 des Steroidgerüsts anzeigt, daß neben Substanzen mit einem Androsten-17-on-Grundkörper auch solche mit einem Androstan-17-on-Grundkörper unter Formel I fallen.

2. Verwendung einer Substanz oder einer Kombination von Substanzen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Sulfatidgruppe die Formel II, oder die Phosphatidgruppe die Formel III hat



wobei die voneinander unabhängigen Reste R³ und R⁴ jeweils lineare oder verzweigte Alkylketten von 1 bis 14 C-Atomen oder eine Glucuronidgruppe der Formel IV



sind.

3. Verwendung einer Substanz oder einer Kombination von Substanzen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I

— R¹ ein Fluor, Brom, Wasserstoff oder eine Methylgruppe und

— R² ein Wasserstoff, eine Hydroxygruppe oder eine Methylgruppe darstellt.

4. Verwendung einer Substanz oder einer Kombi-

nation von Substanzen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet daß die Substanz ein 16- α -Fluoro-5-androsten-17-on ist.

5. Verwendung einer Substanz oder einer Kombination von Substanzen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Applikations-Dosis der Substanzen der Formel I insgesamt im Bereich von 1 bis 3600 mg/kg Körpergewicht/Tag liegt.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß zu der oder den Substanzen der Formel I ein Therapeutikum aus der Gruppe Keratinolytika, Glucokortikoide, Teer, Dithranol, Calcipotriol, Cyclosporin A zugesetzt ist.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

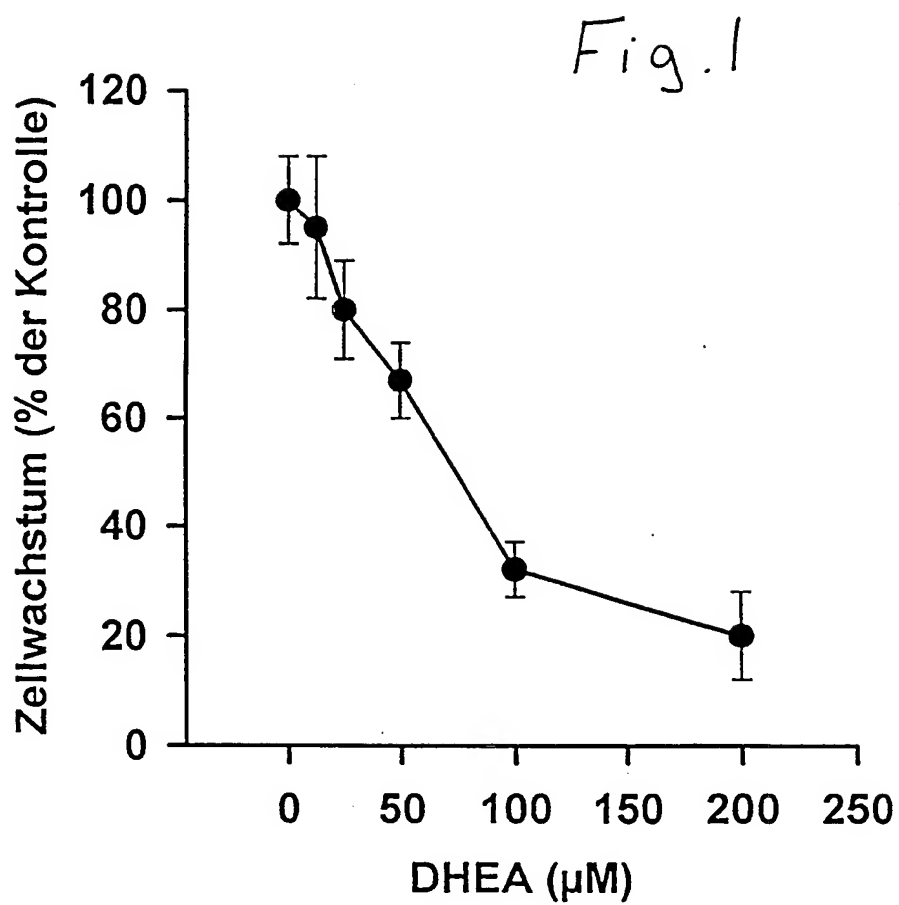
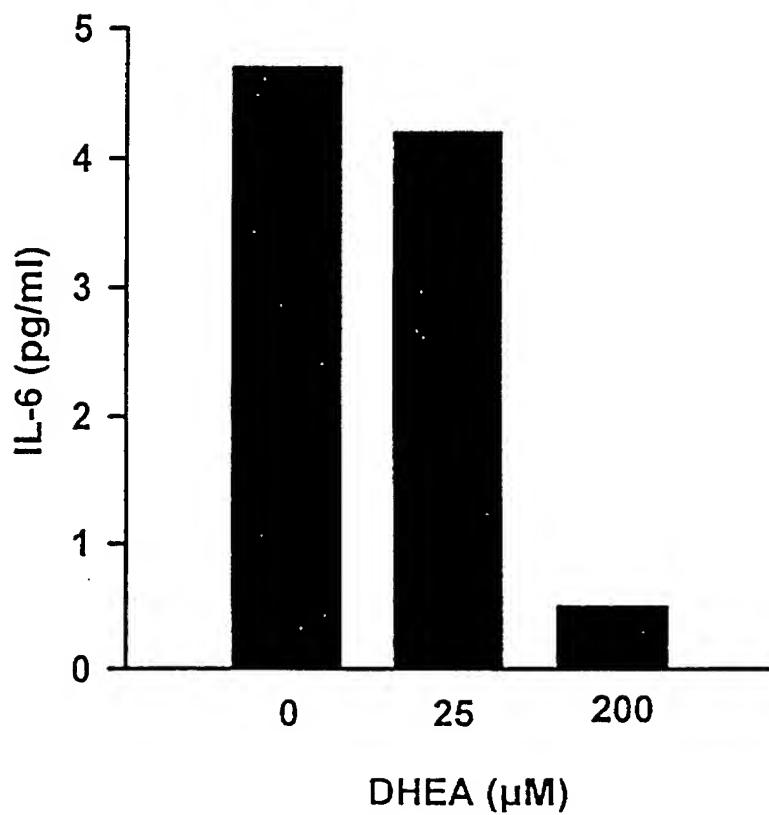


Fig. 2



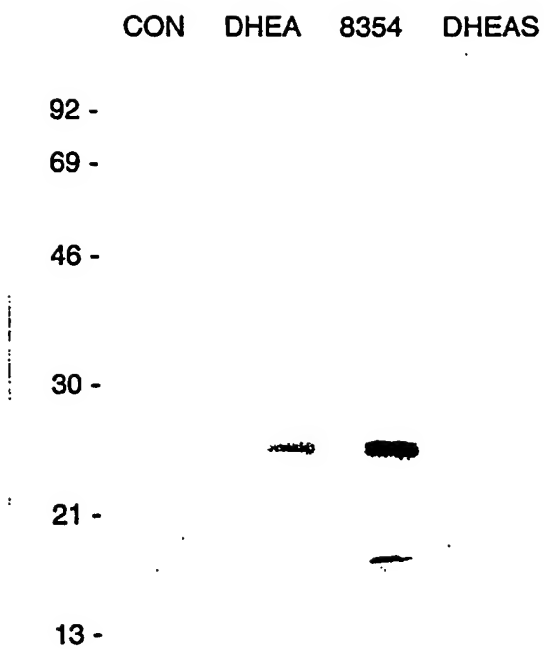


Fig 3a

FIG. 3B

